

Síndrome Sapho

Álvaro Sánchez Contreras¹, Adriana Rojas², Federico Rondón Herrera³,
José Félix Restrepo Suárez⁴

Resumen

En este documento se revisa extensamente la literatura con respecto al síndrome SAPHO, con énfasis en los aspectos históricos, criterios de clasificación, las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y tratamiento. Para lograr este objetivo se buscaron las referencias bibliográficas más significativas del tema en las bases de datos disponibles.

Summary

In this paper, we extensively revised the SAPHO's Syndrome literature, with emphasis in historic aspects, classification criteria, clinic manifestations, laboratory finding and treatment. To achieved this goal, a search for the most significant papers about this topic was made in the available data bases.

Historia

Entre 1987 y 1988 Chamot y colaboradores¹ utilizaron el nombre de síndrome SAPHO para agrupar una serie de patologías que tenían como hallazgos comunes, el compromiso óseo caracterizado por osteítis aséptica, afectando principalmente la reja

costal y el tórax anterior, y el compromiso cutáneo dado por pustulosis palmoplantar o acné conglobata o ulcerante y psoriasis pustular, en muchos de los casos asociados a sacroilitis, el conjunto fue interpretado como una espondiloartropatía. En este trabajo, describieron 85 pacientes que tenían esta combinación de alteraciones y utilizaron el término para agruparlas.

Previa a esta descripción, pero utilizando una gran diversidad de nombres, se han relatado múltiples casos que denotan esta asociación de alteraciones óseas y dermatológicas; es así como Kahn y Chamot² quienes proponen inicialmente el término, posteriormente realizan una revisión del tema mencionando todos los trabajos que durante la historia se han relatado sobre esta asociación. Ellos y muchos otros autores³⁻⁵ nombran unos de los primeros trabajos realizados por dos grupos japoneses, Kato T y colaboradores (*Case of bilateral osteomyelitis with palmar and plantar pustulosis. Seikei Geka. 1968; 19: 590-593*) y Sonozaki H y colaboradores (*Four cases with symmetrical ossifications between the clavicles and the first rib of both sides. Kanto J Orthop Traum. 1974;5: 244-247*) y desde esta época existe una gran cantidad de escritos, realizados principalmente por grupos europeos. (Tabla 1).

El término fue planteado en 1987, tratando de aclarar los nombres que muchas veces se refieren a la misma asociación y hacen más confuso su entendimiento. Algunos científicos, posterior a la propuesta del término en 1987, continúan utilizando otros nombres para este síndrome, es el caso de la revi-

1. Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
2. Residente II de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
3. Profesor Asistente de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
4. Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Unidad de Reumatología.

sión realizada por Saghafi y col ⁶ en donde de manera similar reportan múltiples casos descritos en la literatura con la principal característica de hiperostosis esternoclavicular y allí describen artículos con asociación de los problemas en piel desde un 9% hasta un 100%, siendo la pustulosis palmoplantar la más importante.

Tabla 1. Algunas denominaciones utilizadas para el síndrome SAPHO. Tomado y modificado de (2)

Acné asociado a espondiloartropatía
Artritis seudoseptica aguda y pustulosis palmoplantar
Artritis con pustulosis palmoplantar
Síndrome hiperostosis adquirida
Osteomielitis bilateral clavicular con pustulosis palmar y plantar
Osteomielitis multifocal recurrente crónica (OMRC)
Hyperostosis clavicular y artritis-acné.
Osteomielitis multifocal
Síndromes músculo esqueléticos asociados con acné
Hyperostosis recurrente de la clavícula
Síndrome Tietze

Criterios de clasificación

La propuesta de criterios para el síndrome SAPHO realizada por Chamot y col ^{1,3,5} incluye las principales características del mismo y el diagnóstico puede ser realizado con uno de los cuatro criterios:

1. Lesiones en piel características (acné o pústulas) en la presencia de sinovitis, hiperostosis o osteítis
2. Sinovitis estéril, hiperostosis o osteítis que compromete el esqueleto axial o periférico (especialmente el tórax anterior, cuerpos vertebrales y articulación sacroiliaca), con o sin lesiones en piel características
3. Sinovitis estéril, hiperostosis y osteítis del esqueleto axial o periférico, especialmente metafisis de los huesos largos en niños, con o sin lesiones características en piel.
4. Enfermedades similares a OMRC

Las lesiones de piel características incluyen: Pustulosis palmoplantar, psoriasis pustular, acné conglobata, acné fulminans, hidradenitis supurativa.

Las características que excluyen a un paciente incluyen artritis infecciosa, osteomielitis, dermatosis infecciosas, hiperostosis difusa idiopática esquelética y manifestaciones osteoarticulares relacionadas con la terapia del ácido retinóico.

Manifestaciones osteoarticulares

La sinovitis es una de las principales características, particularmente en el tórax anterior, esternoclavicular, costoesternal y manubrioesternal^{3,5}. Los pacientes presentan dolor progresivo y edema gradual. El dolor puede preceder a los cambios radiográficos. Se puede presentar dificultad para los movimientos del hombro secundario al compromiso esternocostal⁶ El compromiso torácico se ha descrito en un 88% de los pacientes⁴.

Algunos pacientes pueden presentar compromiso esquelético exclusivamente (artro-osteítis) sin tener compromiso cutáneo.⁷

Resnick,⁸ describe el compromiso en la pared anterior del tórax como componente fundamental del síndrome, con hiperostosis esternocostoclavicular, y prefiere dividir el síndrome en tres procesos, la OMRC, la hiperostosis esternoclavicular y la artroosteítis pustulosa. La hiperostosis esternocostoclavicular es caracterizada por la calcificación de las partes terminales medias de las clavículas con el compromiso de la porción superior esternal y costal, con edema de tejidos blandos alrededor⁶.

La hiperostosis se refiere a excesiva osteogénesis, que puede ocurrir cercana al canal medular o subyacente a la corteza con proliferación endóstica o perióstica^{3,8}. Radiológicamente se aprecia osteoesclerosis con engrosamiento de las trabéculas y la cortical, estos cambios se pueden apreciar mejor en la tomografía. Se aprecia entesopatía del ligamento costoclavicular y focos pequeños hiperostóticos.³

Pueden encontrarse hallazgos tempranos con reacción perióstica aislada, artritis aislada de la articulación manubrioesternal. En la gamagrafía se puede apreciar el aspecto en "cabeza de toro", por la acumulación del trazador en la región esternoclavicular, correspondiendo el manubrio esternal a la cabeza y las dos clavículas a los cuernos (Figura 1). Se puede encontrar aumento del trazador en las áreas comprometidas a pesar de una radiografía normal.⁹

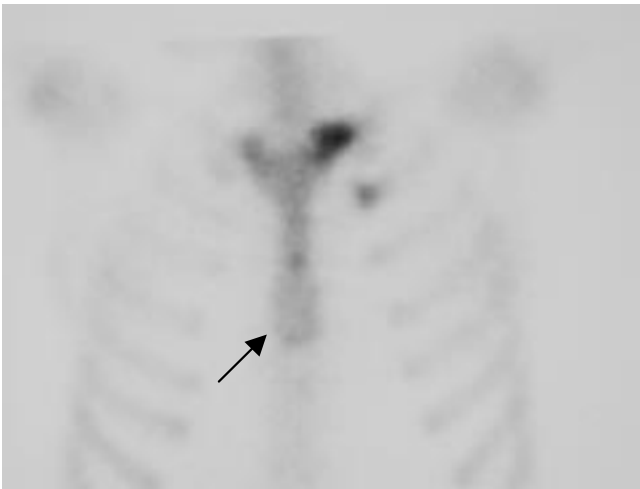


Figura 1. Gamagrafía ósea en donde se puede apreciar el aspecto en “cabeza de toro”, por la acumulación del trazador en la región esternoclavicular, correspondiendo el manubrio esternal a la cabeza y las dos clavículas a los cuernos. (Flecha).

El compromiso de otros sitios diferentes a la pared anterior del tórax ha sido descrito. Se puede apreciar compromiso de huesos como el fémur o la pelvis, así como de otros huesos largos^{5,9}. Los huesos de las manos y de los pies son raramente afectados, principalmente se observa en los niños². Los hallazgos en múltiples sitios óseos, descritos en el síndrome OMRC, han sido característicamente reportados en el grupo pediátrico¹⁰⁻¹¹.

Otro hallazgo es el compromiso sacroilíaco^{2-3, 8, 12-13}, se ha encontrado entre un 13-55%¹², otros lo informan hasta un 43%,⁴ en algunos casos el compromiso sacroilíaco se puede presentar con esclerosis exuberante sacroiliaca y por la ausencia típica de las lesiones en piel, el compromiso sacroilíaco puede llegar a ser confundido con otras entidades como es el caso de la espondilitis anquilosante¹³, con frecuencia la sacroilitis es unilateral.

En la columna vertebral se pueden apreciar hiperostosis comprometiéndola, simulando sindesmoftos en el ligamento vertebral anterior⁹.

El compromiso sacroilíaco, junto con el compromiso a nivel axial y su asociación en algunos casos con lesiones de psoriasis, han hecho incluir por parte de algunos autores al síndrome SAPHO dentro del espectro de las espondiloartropatías¹⁴⁻¹⁵.

La presentación de este compromiso sacroilíaco, junto con la entesopatía^{4,17} vista en algunos pacientes y la aparición de HLA B 27 en un 15 a 30% en algunos estudios, sugieren una alta posibilidad de pertenecer al grupo de las espondiloartropatías¹⁶.

El compromiso axial se puede extender hacia el espacio articular y cartilaginoso, produciendo una espondilodiscitis¹⁸, este último hallazgo ha sido reportado en algunas series cercano al 32%¹², con cambios predominantes de remodelación, esclerosis de los platillos terminales y disminución del espacio vertebral, cambios similares a los vistos en espondilitis anquilosante lo cual favorece la relación entre el síndrome SAPHO y las espondiloartropatías. El compromiso vertebral ha sido también descrito en la OMRC con colapso parcial o completo del cuerpo vertebral comprometido¹⁹.

Se han descrito localizaciones óseas inusuales, como es el caso del cráneo²⁰.

De igual manera se ha descrito el compromiso mandibular, como parte del compromiso de osteomielitis múltiple aséptica y las demás características clínicas del síndrome SAPHO²¹. Se han encontrado casos de osteomielitis esclerosante difusa con compromiso mandibular como una de las manifestaciones del síndrome SAPHO²². Este compromiso mandibular ha sido informado en un 10% de los casos, y el aspecto radiológico evidencia lesiones escleróticas entremezcladas con lesiones líticas



Figura 2. Aspecto radiológico de la mandíbula de una paciente con Síndrome Sapho en donde se aprecian lesiones escleróticas. (Flecha).

(Figura 2), llevando a deformidad mandibular en algunos estadios terminales²³. En reportes aislados de casos el compromiso mandibular y de la base craneana han llevado a sordera, por el compromiso aséptico de la duramadre en el meato auditivo interno a través de la mandíbula²³.

Manifestaciones dermatológicas

La Segunda característica importante dentro del síndrome SAPHO, es el compromiso de la piel. Como su nombre lo indica las dos principales afecciones dermatológicas asociadas corresponden al acné y la pustulosis (Figura 3). Desde antes de utilizar el nombre SAPHO agrupando las alteraciones óseas y dermatológicas descritas, se venía describiendo la asociación del acné y sus manifestaciones osteoarticulares. Es así como Courouge-dorcier y Cols²⁴ relataron por la misma época en la que el término fue acuñado, todas las posibles asociaciones del acné con patología osteoarticular y describen los trabajos publicados previos a su artículo. El acné fulminans fue descrito como una afección sistémica, aguda con aparición de lesiones necróticas y dolorosas, mialgias, artralgias y oligoartritis. El acné conglobata se definió por la presencia de comedones, pólipos con evolución a nódulos dejando cicatrices, con compromiso sacroiliaco constante y presentación de hiperostosis clavicular²⁴.

La pustulosis palmolantar es otra de las afecciones cutáneas descritas frecuentemente con el síndro-



Figura 3. Pustulosis glútea en una paciente con Síndrome Sapho.

me SAPHO; desde hace varios años su presentación ha causado controversia, pues en muchos casos esta ha sido considerada como una variante de la psoriasis^{3, 25}, característicamente es una enfermedad inflamatoria de la piel, simétrica, con pústulas estériles, eritema y descamación de las palmas y plantas. Algunos han descrito la presentación del síndrome SAPHO en 9,4% de los pacientes con pustulosis palmoplantar.²⁵

El compromiso en piel dentro del síndrome SAPHO no siempre se presenta paralelamente con el compromiso osteoarticular. Se han descrito casos con intervalo de hasta 20 años entre la aparición de las lesiones en piel y el compromiso óseo²⁶ al igual que casos con osteolisis de origen inflamatorio sin el compromiso en piel, individualizando una variedad del síndrome²⁷.

En varios casos con pustulosis palmoplantar, acné conglobata y osteomielitis aséptica se ha encontrado el *propionibacterium acné* como agente causal^{2-3, 5, 26, 28}, aún existe controversia sobre su verdadera participación en la etiología de todo el síndrome.

La asociación de otras alteraciones dermatológicas ha sido descrita, como es el caso del pyoderma gangrenoso²⁹ que es más frecuentemente asociado con la enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades inflamatorias articulares y raramente con el síndrome SAPHO. Otras afecciones asociadas, son el acné fulminans y la hidradenitis supurativa.

Otras manifestaciones

El síndrome SAPHO se ha asociado también con la presentación de enfermedad inflamatoria intestinal, y dentro de todo su espectro se han descrito

casos en los cuales la enterocolopatía ha sido predominante dentro de todo el síndrome. Kahn y colaboradores³⁰ describieron una serie de 61 pacientes, con síndrome SAPHO, dentro de los cuales, 8 pacientes tenían enfermedad inflamatoria intestinal, 6 enfermedad de Crohn y 2 rectocolitis hemorrágica; junto con los hallazgos clínicos típicamente encontrados en el SAPHO, como pustulosis palmoplantar y sacroilitis, encontraron también el HLA B 27 en cuatro de los seis pacientes. No son numerosos los casos descritos con esta asociación³¹⁻³³, pero estos

favorecen en cierto modo la relación existente con las espondiloartropatías.

Existen otras características clínicas que más raramente han sido descritas, es el caso de alteraciones pulmonares o respiratorias como inflamación granulomatosa necrotizante sin otra causa³⁴, pseudotumor mediastinal y síndrome del opérculo torácico.

Laboratorio

El valor del laboratorio en muchos casos es limitado, pues muchos exámenes no tienen la capacidad de excluir otras enfermedades diferentes al SAPHO. Es el caso de la VSG, PCR y conteo leucocitario los cuales pueden estar normales o ligeramente elevados³. En nuestra paciente sin embargo, se encontraron muy alterados.

Todos los marcadores para infecciones son negativos, excepto por el hallazgo ya descrito de *propionibacterium acnes*.

La actividad quimiotáctica de los leucocitos polimorfonucleares se ha encontrado elevada en algunos pacientes².

Como se describió previamente, en los diferentes reportes de los casos de pacientes con síndrome SAPHO se ha hallado la presencia de HLA B27 en una frecuencia variada. Sin embargo, la mayoría de autores concuerda en una frecuencia por lo menos más alta que en la población general^{4-5, 16}.

Los hallazgos histológicos han sido ampliamente descritos. Reith y colaboradores⁵ hacen una propuesta de clasificación histológica, dividiéndola en fases; fase temprana, con cambios casi indistinguibles de una osteomielitis aséptica, fase intermedia predominando la inflamación crónica y una fase tardía en la cual el hueso trabecular se encuentra esclerótico y el componente inflamatorio es menos evidente. La mayoría de trabajos que exponen los hallazgos histológicos coinciden en la evidencia de osteomielitis aséptica, sin llegar a demostrar algún tipo de germen^{2, 5, 19, 22}.

Tratamiento

Por la asociación descrita con el *propionibacterium acnes* varios grupos han propuesto el uso

de antibióticos para el tratamiento del síndrome, es el caso de Ballara y colaboradores³⁵ quienes describen el caso de dos pacientes con respuesta sostenida con el uso de tetraciclinas, señalando su uso, no sólo por el efecto antimicrobiano, sino también por el efecto modulador en ciertas respuestas adaptativas inmunológicas. Otros antibióticos han sido utilizados, entre los cuáles se describen doxiciclina³⁶, oxacilina y metronidazol⁵, algunos han recibido antibióticos por largo tiempo cuando el diagnóstico no se ha aclarado.

Los medicamentos más frecuentemente utilizados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES)^{2, 3, 5, 12, 36} con los cuales se puede apreciar una buena respuesta en algunos de los casos. Sin embargo existen otros casos en los cuales se ha propuesto el uso de esteroides, sulfazalazina y colchicina². También en algunos estudios de seguimiento a largo plazo, los autores han demostrado que la prednisona y el metotrexate son algunas veces necesarios y pueden ser globalmente útiles³⁶. La pequeña frecuencia de este síndrome y al igual que la presentación de sus manifestaciones en algunos de los casos de manera aislada ha dificultado la realización de estudios con todos los criterios de validez adecuados.

Otros grupos mencionan otro tipo de medicamentos como es el caso de la ciclosporina A, derivados de la vitamina D y bifosfonatos³.

Inclusive en algunos casos de seguimiento a largo plazo se ha utilizado aplicación intrarticular de corticoesteroides y ácido ósmico³⁶.

Referencias

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey 85 cases]. Rev Rhum Mal Osteoartic 1987 Mar; 54(3): 187-196.
2. Kahn MF, Chamot AM. SAPHO syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992 Feb; 18(1): 225-246.
3. Boutin RD, Resnick D. The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin. AJR Am J Roentgenol 1998 Mar; 170(3): 585-91.
4. Maugars Y, Berthelot JM, Ducloux JM, Prost A. SAPHO syndrome: a followup study of 19 cases with special emphasis on enthesitis involvement. J Rheumatol 1995 Nov; 22(11): 2135-2141.
5. Reith JD, W. Bauer T, Schils JP. Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. Am J Surg Pathol 1996 Nov; 20(11): 1368-1377.

6. Saghafi M, Henderson J, Watson W. Sternocostoclavicular hyperostosis. *Arthritis Rheum* 1993 Feb; 22(4): 215-223.
7. Trotta F, La Corte R, Bajocchi G, Manicardi S. Hyperostosis and multifocal osteitis: a purely rheumatological subset of the SAPHO syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1990 Jul-Aug;8(4): 401-405.
8. Resnick D, Niwayama G. Enostosis, hyperostosis and periostitis. In: Resnick D, ed *Diagnosis of bone and joint disorders*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders. 1995: 4396-466.
9. Winchester R. Psoriatic arthritis and the spectrum of syndromes related to the SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis) syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999 Jul; 11(4): 251-256.
10. Beretta-Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I, Schibler A, Saurenmann T, Kressebuch H, Bianchetti MG. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000. Aug;159(8): 594-601.
11. Letts M, Davidson D, Birdi N, Joseph M. The SAPHO syndrome in children: a rare cause of hyperostosis and osteitis *Pediatr Orthop* 1999 May-Jun; 19(3): 297-300.
12. Toussirot E, Dupond JL, Wendling D. Spondylodiscitis in SAPHO syndrome. A series of eight cases. *Ann Rheum Dis* 1997 Jan; 56(1): 52-58.
13. Olivieri I, Barbieri P, Padula A, Ruju GP, Pasero G. Ankylosing spondylitis with exuberant sclerosis or SAPHO syndrome? *J Rheumatol* 1993 Jan; 20(1): 202-203.
14. Cuellar ML, Silveira LH, Espinoza LR. Recent developments in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994 Jul; 6(4): 378-384.
15. Kahn MF. Psoriatic arthritis and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1993 Jul; 5(4): 428-435.
16. Kahn MF. Why the "SAPHO" syndrome?. *J Rheumatol* 1995, Nov; 22(11): 2017-9.
17. Prigent D, Gras C. [SAPHO: first Polynesian case]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992 Mar; 59(3): 234-235.
18. Perez C, Hidalgo A, Olier J, Otermin. MR imaging of multifocal spondylodiskitis as the initial manifestations of SAPHO syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1998 Nov; 171(5): 1431-1432.
19. Martin JC, Desoysa R, O'sullivan M, Silverstone E, Williams H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis spinal involvement and radiological appearances. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35(10): 1019-1021.
20. DiMeco F, Clatterbuck RE, Li KW, McCarthy EF, Olivi A. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome presenting as a primary calvarial lesion. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2000; Oct 93(4): 693-697.
21. Letts M, Davidson D, Birdi N, Joseph M. The SAPHO syndrome in children: a rare cause of hyperostosis and osteitis. *Pediatr Orthop* 1999 May-Jun; 19(3): 297-300.
22. Suei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: its characteristics and possible relationship to synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis(SAPHO) syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 1996 Oct; 54(10): 1194-1199.
23. Marsot-Dupuch K, Doyen JE, Grauer WO, de Givry SC. SAPHO syndrome of the temporomandibular joint associated with sudden deafness. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999 May; 20(5): 902-905.
24. Courouge D. Acné et manifestations ostéoarticulaires. *Rev Rhum* 1987. 54(10); 637-42
25. Huaux JP. Pustulose palmo-plantaire et arthritides des membres analogues apparentes et réelles avec l'arthropathie psoriasique. *Rev Rhum*. 1988, 55(8): 619-623.
26. Kahn MF, Bouvier M, Palazzo E, Tebib JG, Colson F. Sternoclavicular pustulotic osteitis (SAPHO). 20-year interval between skin and bone lesions. *J Rheumatol* 1991 Jul; 18(7): 1104-1108.
27. Delrieu F. Ostéite chronique inflammatoire multifocale. *Rev Rhum* 1987, 54 (11): 775-777.
28. Kotilainen P, Merilähti-Palo R, Lehtonen OP, Manner I, Helander I, Mottonen T, Rintala E. Propionibacterium acnes isolated from sternal osteitis in a patient with SAPHO syndrome. *J Rheumatol* 1996 Jul; 23(7): 1302-1304.
29. Claudepierre P, Clerc D, Cariou D, Lavabre C, Venencie PY, Bisson M. SAPHO syndrome and pyoderma gangrenosum: is it fortuitous? *J Rheumatol* 1996 Feb; 23(2): 400-402.
30. Kahn MF, Bouchon JP, Chamot AM, Palazzo E. [Chronic enterocolopathies and SAPHO syndrome. 8 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992 Feb; 59(2): 91-94.
31. Murata I, Satoh K, Yoshikawa I, Masumoto A, Sasaki E, Otsuki M. Recurrent subcutaneous abscess of the sternal region in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999 Mar; 94(3): 844-845.
32. Leirisalo-Repo M. Enteropathic arthritis, Whipple's disease, juvenile spondyloarthropathy, uveitis, and SAPHO syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995 Jul; 7(4): 284-289.
33. Schreiber S. [SAPHO-llow up]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992 Mar; 59(3): 235
34. Vaile JH, Langlands DR, Prichard MG. SAPHO syndrome: a new pulmonary manifestation? *J Rheumatol* 1995 Nov; 22(11): 2190-2191.
35. Ballara SC, Siraj QH, Maini RN, Venables PJ. Sustained response to doxycycline therapy in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum* 1999 Apr; 42(4): 819-821.
36. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, Kahn MF, Meyer O. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases *Semin Arthritis Rheum* 1999; Dec 29(3):159-171.